

Requested Patent: WO9922707A1

Title:

Abstracted Patent: ER2770522

Publication Date: 1999-05-07

Inventor(s): TULOUP REMY; BLAISE CHRISTIAN

Applicant(s): OREAL (FR)

Application Number: FR19970013843 19971104

Priority Number(s): FR19970013843 19971104

IPC Classification: C07C257/12 ; A61K7/48 ; A61K31/155

Equivalents: AU9751898, EP0977552 (WO9922707), JP2000508355T

ABSTRACT:

The invention concerns a composition for topical application on the skin and/or its appendages comprising, in a cosmetically and/or dermatologically acceptable medium, at least a compound containing an iminophenol fragment, and the use of said compound in a composition as lightening and/or bleaching agent for human skin, hairs and/or hair. The invention also concerns a method for lightening and/or bleaching skin, hairs and/or hair, which consists in applying said composition on human skin, hairs and/or hair.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, C07C 257/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/22707 (43) Date de publication internationale: 14 mai 1999 (14.05.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02284 (22) Date de dépôt international: 26 octobre 1998 (26.10.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/13843 4 novembre 1997 (04.11.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [-/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): TULOUP, Rémy [FR/FR]; 193, boulevard Brune, F-75014 Paris (FR). BLAISE, Christian [FR/FR]; 10, avenue Sainte Marie, F-94160 Saint Mande (FR). (74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oreal DPI, 90, rue du Général Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: COMPOSITION FOR TOPICAL APPLICATION ON THE SKIN AND/OR ITS APPENDAGES COMPRISING AT LEAST A COMPOUND CONTAINING AN IMINOPHENOL FRAGMENT (54) Titre: COMPOSITION POUR APPLICATION TOPIQUE SUR LA PEAU ET/OU SES PHANERES COMPRENANT AU MOINS UN COMPOSE COMPORTANT UN FRAGMENT IMINOPHENOL (57) Abstract <p>The invention concerns a composition for topical application on the skin and/or its appendages comprising, in a cosmetically and/or dermatologically acceptable medium, at least a compound containing an iminophenol fragment, and the use of said compound in a composition as lightening and/or bleaching agent for human skin, hairs and/or hair. The invention also concerns a method for lightening and/or bleaching skin, hairs and/or hair, which consists in applying said composition on human skin, hairs and/or hair.</p> (57) Abrégé <p>L'invention se rapporte à une composition pour application topique sur la peau et/ou ses phanères comprenant, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un composé comportant un fragment iminophénol, et à l'utilisation dudit composé dans une composition comme agent dépigmentant et/ou blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux. Elle se rapporte également à un procédé de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau, des poils et/ou des cheveux, consistant à appliquer la composition précitée sur la peau humaine, les poils et/ou les cheveux.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Composition pour application topique sur la peau et/ou ses phanères comprenant au moins un composé comportant un fragment iminophénol.

La présente invention se rapporte à une composition pour application topique sur la peau et/ou ses phanères comprenant, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un composé comportant un fragment iminophénol et à l'utilisation dudit composé comme agent dépigmentant ou blanchissant dans une composition cosmétique et/ou dermatologique.

La couleur de la peau humaine est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race et du sexe, et elle est principalement déterminée par la nature et la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine. En outre, à différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues aussi à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.

De la même manière, la couleur des poils et des cheveux est due à la mélanine, lorsque les poils ou les cheveux sont foncés, certaines personnes désirent voir ceux-ci plus clairs. Ceci est particulièrement intéressant pour les poils qui sont moins visibles lorsqu'ils sont clairs que lorsqu'ils sont foncés.

Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

Tyrosine ---> Dopa ---> Dopachrome ---> Mélanine

La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydo-reductase EC 1.14.18.1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine)

grâce à son activité hydroxylase et la réaction de transformation de la Dopa en dopaquinone grâce à son activité oxydase. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

- 5 Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut alors être
10 bloquée et ainsi assurer la dépigmentation.

Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité
15 certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de leur toxicité, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

20

Ainsi, l'hydroquinone est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

- 25 On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme de la mélanogénèse mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont de ce fait beaucoup moins toxiques. On utilise couramment comme inhibiteur de l'activation de la tyrosinase l'acide kojique qui complexe le cuivre présent dans le site actif de cette enzyme. Malheureusement, ce composé peut provoquer des réactions
30 d'allergie ("Contact allergy to kojic acid in skin care products", Nakagawa M. et al., in Contact Dermatitis, Jan. 95, Vol 42 (1), pp.9-13). Ce composé est également instable en solution, ce qui complique quelque peu la fabrication de la composition.

L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une
5 contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne, telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations ou dépigmentations accidentelles, éventuellement dues à la photosensibilisation ou à la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi
10 que certaines leucodermies, telles que le vitiligo. Pour ces dernières (les cicatrises pouvant aboutir à une cicatrice donnant à la peau un aspect plus blanc et les leucodermies), à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

15

Aussi, il subsiste le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la
20 peau et stable dans une composition.

20

La demanderesse a trouvé de manière inattendue que des composés comportant un fragment iminophénol présentent une activité dépigmentante, même à faibles concentrations, sans faire preuve de cytotoxicité.

25 On connaît de US-A-3 182 053 des composés à fragment iminophénol utilisables comme anti-pathogènes, anti-viraux ou anti-bactériens, qui sont destinés à être administrés par voie orale ou parentérale. On connaît en outre de US-A-2 220 065 certains composés à fragment iminophénol utilisables comme anti-oxydants pour l'essence, le caoutchouc et d'autres matériaux auto-oxydables.

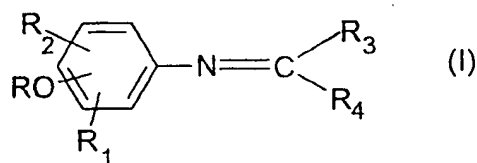
30

Toutefois, à la connaissance de la Demanderesse, il n'a encore jamais été proposé d'administrer des composés à fragment iminophénol par voie topique, en particulier en

vue de blanchir ou dépigmenter la peau ou ses phanères. La présente invention a donc pour objet une composition pour application topique sur la peau et/ou ses phanères comprenant, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) suivante :

5

10



dans laquelle :

15 • R représente un groupement choisi parmi :

- l'atome d'hydrogène ;
- un groupement alkyle en C₁-C₂₄ linéaire ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;
- 20 - un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH ; NH₂ ; -COOH ; -NO₂ ; -OR₅ avec R₅ = alkyle en C₁-C₂₄ ; -COOR₆ avec R₆ = alkyle en C₁-C₂₄ ; -NR₇R₈ avec R₇ = H ou alkyle en C₁-C₂₄, R₈ = H ou alkyle en C₁-C₂₄ ;
- un groupement -COR₉, R₉ représentant un groupement alkyle en C₁-C₂₄ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs
- 25 fonctions hydroxyles, un groupement aryle substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -OR₅, -COOR₆, -NR₇R₈ dans lesquelles R₅, R₆, R₇ et R₈ ont la même définition que ci-dessus.

• R₁, R₂, R₃, R₄, identiques ou différents représentent un groupement choisi parmi :

- l'atome d'hydrogène ;
- un groupement alkyle en C_1 - C_{24} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;
- 5 - un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -OR₅, -COOR₆, -NR₇R₈ dans lesquelles R₅, R₆, R₇ et R₈ ont la même définition que ci-dessus;
- 10 - un groupement choisi parmi : -OH ; -OQ₁ ; -COQ₂ ; -COOQ₃ ; -NQ₄Q₅ ; -CONQ₆Q₇ ; -SQ₈ ; -CH₂OQ₉ ; Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ et Q₉ étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupements alkyles en C_1 - C_{24} , linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyles, les aryles substitués ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -OR₅, -COOR₆, -NR₇R₈ dans lesquelles R₅, R₆, R₇ et R₈ ont la même définition que ci-dessus ;
- 15 - les résidus d'acides aminés et de carbohydrates cycliques ou non cycliques.

Ces composés présentent l'avantage d'être faciles à obtenir. Ils peuvent être notamment obtenus en faisant réagir un aminophénol avec un composé carbonylé : cétone ou aldéhyde. Le réactif carbonylé peut éventuellement être utilisé sous forme d'acétal.

20

Selon la présente invention, parmi les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 24 atomes de carbone, on peut citer avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, hexyle, octyle, nonyle, 2-éthyl-hexyle et dodécyle.

25

Parmi les radicaux alkyles linéaires ayant de 1 à 24 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, octyle, dodécyle, hexadécyle, béhényle et octadécyle.

30

Parmi les radicaux alkyles ramifiés ayant de 1 à 24 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux 2-éthyl-hexyle, 2-butyl-octyle, 2-hexyl-décyle.

Parmi les radicaux alkyles insaturés, on peut citer plus particulièrement le radical allyle.

Lorsque le radical alkyle est cyclique, on peut notamment citer le radical cyclohexyle, cholestéryle ou terbutylcyclohexyle.

5

De préférence, les composés de formule (I) de la présente invention sont ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

- R représente un atome d'hydrogène,
- OR est en position ortho ou para par rapport à la fonction imine,
- 10 - $R_3 = H$,
- R_4 représente un groupement $-NQ_4Q_5$ tel que défini ci-dessus.

Le composé de formule (I) préféré est le N'-(4-hydroxyphényl)-N,N-diméthyl formamidine.

15

Par rapport aux composés de l'art antérieur connus comme dépigmentants, les composés de formule (I) présentent l'avantage d'être plus stables et plus efficaces, comme il sera montré dans les tests ci-dessous.

- 20 La composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention est avantageusement destinée à dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

- 25 La présente invention a aussi pour objet l'utilisation des composés de formule (I) précités dans une composition cosmétique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

- 30 Elle a également pour objet l'utilisation de ces composés de formule (I) pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation de ces composés de formule (I) dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

- 5 La présente invention se rapporte également à un procédé cosmétique de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux consistant à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition cosmétique selon l'invention.

La composition selon l'invention est appropriée pour une utilisation topique et contient
10 donc un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les poils ou les cheveux.

Les dérivés de formule (I) peuvent être notamment présents dans la composition en une quantité allant de 0,001 à 10 % et de préférence de 0,005 à 5 % du poids total de la
15 composition.

La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile
20 ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

- 25 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau ou sur les cheveux sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage. Elle
30 peut également être sous une forme de shampooings ou après-shampooings.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

10

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

20

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

25

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommés naturelles

30

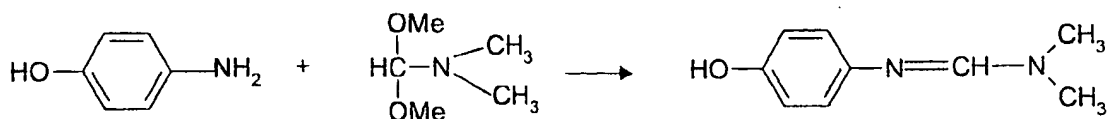
et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Comme actifs, on peut utiliser notamment les polyols (glycérine, propylène glycol), les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants (acide salicylique et ses dérivés, alpha-hydroxyacides, acide ascorbique et ses dérivés), les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants et leurs mélanges. On peut également associer les composés de formule (I) à d'autres agents dépigmentants, tels que l'acide kojique ou l'hydroquinone et ses dérivés, ce qui permet d'utiliser ces derniers à des doses moins toxiques pour la peau. En cas d'incompatibilité, ces actifs et/ou les composés de formule (I) peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

L'invention va maintenant être illustrée à l'aide des exemples qui suivent. Les concentrations sont données en pourcentage en poids.

Exemple de composé

Préparation du N'-(4-hydroxyphényl)-N,N-diméthyl formamidine :



25

On introduit 10 g de para aminophénol et 13,4 ml de N, N-diméthyl formamide diméthyl acétal dans 100 ml de méthanol et on porte le mélange au reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, le N'-(4-hydroxyphényl)-N,N-diméthyl formamidine précipite. Il est recristallisé dans l'éthanol. La température de fusion du produit obtenu est de 218°C.

30 L'analyse élémentaire est conforme à la structure attendue.

Tests :

5

Un test biologique a mis en évidence l'activité dépigmentante des composés de formule (I)

- 10 Ce test correspond à celui décrit dans le brevet FR 2734825 déposé par la Demanderesse, ainsi que dans l'article de R. Schmidt, P. Krien et M. Régnier, Anal. Biochem., 235(2), 113-18, (1996). Ce test est ainsi réalisé sur coculture de kératinocytes et de mélanocytes.

15 Pour chaque composé testé, il est déterminé la valeur de IC50 qui correspond à la concentration micromolaire (μM) pour laquelle est observée 50% d'inhibition de la mélanogénèse.

Par ailleurs, une classe est donnée à chacun de ces composés pour leur activité dépigmentante maximale :

20

classe 1 : 10 à 30% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

25 classe 2 : 30 à 60% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

classe 3 : 60 à 100% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester).

30

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

5

	IC 50 (μ M)	Classe
Acide kojique	500 μ M	2 à 500 μ M
N'-(4-hydroxyphényl)-N,N diméthyl formamidine	200 μ M	2 à 50 μ M

Ces composés de formule (I) présentent donc une plus grande efficacité dépigmentante que l'acide kojique. En outre, ils ont l'avantage de ne pas présenter de cytotoxicité à l'égard des kératinocytes et des mélanocytes, défaut majeur des dépigmentants déjà connus.

Exemples de compositions

15

Exemple 1 : Crème traitante

- Alcool cétylique 1,05 %
- Stéarate de PEG-20 (Myrj 49 vendu par la société ICI) 2 %
- 20 - Cyclométhicone 6 %

	- N'-(4-hydroxyphényl)-N,N diméthyl formamidine	0,5	%
	- Carbomer	0,6	%
	- Glycérine	3	%
	- Triéthanolamine	1	%
5	- Conservateurs	0,5	%
	- Eau déminéralisée	qsp 100	%

La crème obtenue utilisée en application quotidienne, permet d'obtenir un blanchiment de la peau.

10

Exemple 2 : Gel traitant

	- Propylène glycol	10	%
15	- Alcool éthylique	40	%
	Glycérine	3	%
	- N'-(4-hydroxyphényl)-N,N diméthyl formamidine	0,5	%
	- Conservateurs	0,15	%
	- Parfum	0,15	%
20	- Eau déminéralisée	qsp 100	%

Le gel obtenu peut être utilisé quotidiennement et est apte à dépigmenter la peau.

25 Exemple 3 : Stick traitant

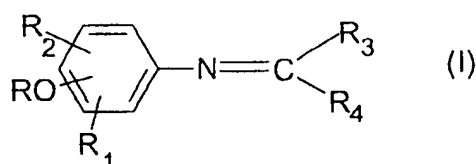
	- Cire de Carnauba	5	%
	- Ozokerite	7	%
	- Lanoline	6	%
30	- Dioxyde de titane (pigments)	20	%
	- Amidon de riz (charge)	7	%
	- EDTA	0,1	%

- N'-(4-hydroxyphényl)-N,N diméthyl formamidine 2 %
- Perhydrosqualène qsp 100 %

Le stick obtenu, utilisé sur les taches pigmentaires, permet de les atténuer voire de les
5 faire disparaître.

REVENDICATIONS

1. Composition pour application topique sur la peau et/ou ses phanères comprenant, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un dérivé de
5 formule (I) suivante :



10 dans laquelle :

- R représente un groupement choisi parmi :

- l'atome d'hydrogène ;
- 15 - un groupement alkyle en C_1-C_{24} , linéaire ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;
- un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : $-OH$; NH_2 ; $-COOH$; $-NO_2$; $-OR_5$ avec $R_5 =$ alkyle en C_1-C_{24} ; $-COOR_6$ avec $R_6 =$ alkyle en C_1-C_{24} ; $-NR_7R_8$ avec $R_7 = H$ ou alkyle en C_1-C_{24} , $R_8 = H$ ou alkyle en C_1-C_{24} ;
- 20 - un groupement $-COR_9$, R_9 représentant un groupement alkyle en C_1-C_{24} linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles, un groupement aryle substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-NO_2$, $-OR_5$, $-COOR_6$, $-NR_7R_8$ dans lesquelles R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même définition que ci-dessus.

25

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , identiques ou différents représentent un groupement choisi parmi :

- l'atome d'hydrogène ;
- un groupement alkyle en C_1-C_{24} , linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- 30 éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;

- un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -OR₅, -COOR₆, -NR₇R₈ dans lesquelles R₅, R₆, R₇ et R₈ ont la même définition que ci-dessus;

- un groupement choisi parmi : -OH ; -OQ₁ ; -COQ₂ ; -COOQ₃ ; -NQ₄Q₅ ;
5 CONQ₆Q₇ ; -SQ₈ ; -CH₂OQ₉ ; Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆, Q₇, Q₈ et Q₉ étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupements alkyles en C₁-C₂₄, linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyles, les aryles substitués ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -OR₅, -COOR₆, -NR₇R₈ dans lesquelles R₅, R₆, R₇ et R₈ ont la
10 même définition que ci-dessus ;
- les résidus d'acides aminés et de carbohydrates cycliques ou non cycliques.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé présente l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous :

15

- R représente un atome d'hydrogène,
- OR est en position ortho ou para par rapport à la fonction imine,
- R₃ = H,
- R₄ représente un groupement -NQ₄Q₅ tel que défini dans la revendication 1.

20

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit dérivé est le N'-(4-hydroxyphényl)-N,N-diméthyl formamidine.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle
25 est destinée à dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dérivé de formule (I) est présent en une quantité allant de 0,001 à 10 % et de préférence de
30 0,005 à 5 % du poids total de la composition.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition comprend en outre, au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques et/ou desquamants, anti-inflammatoires, apaisants, autres agents dépigmentants et leurs mélanges.

5

7. Utilisation d'au moins un dérivé de formule (I), tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3, dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

10 8. Utilisation d'au moins un dérivé de formule (I), tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3, dans une composition cosmétique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

15 9. Utilisation d'au moins un dérivé de formule (I), tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3, pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

20 10. Procédé cosmétique de dépigmentation et/ou blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition selon l'une des revendications précédentes 1 à 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: nal Application No

PCT/FR 98/02284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 C07C257/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WOODRUFF J: "LIGHTENING SKIN AND LESSENING CELLULITE" MANUFACTURING CHEMIST, vol. 67, no. 4, April 1996, page 38/39, 41 XP000683051	1-11
A	US 3 182 053 A (N. STEIGER) 4 May 1965 see example 10	
A	W.W. KAEDING ET AL.: "Schiff base phenyl N-methylcarbamates" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY., vol. 13, no. 4, 1965, pages 378-380, XP002069594 WASHINGTON US see page 379; table I	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 1999

Date of mailing of the international search report

12/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pauwels, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02284

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 2 220 065 A (R.G. CLARKSON) 5 November 1940 see claims; examples -----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02284

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3182053 A	04-05-1965	NONE	
US 2220065 A	05-11-1940	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den : Internationale No
PCT/FR 98/02284

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 C07C257/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WOODRUFF J: "LIGHTENING SKIN AND LESSENING CELLULITE" MANUFACTURING CHEMIST, vol. 67, no. 4, avril 1996, page 38/39, 41 XP000683051	1-11
A	US 3 182 053 A (N. STEIGER) 4 mai 1965 voir exemple 10	
A	W.W. KAEDING ET AL.: "Schiff base phenyl N-methylcarbamates" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY., vol. 13, no. 4, 1965, pages 378-380, XP002069594 WASHINGTON US voir page 379; tableau I	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 février 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/02/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pauwels, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den a Internationale No

PCT/FR 98/02284

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US 2 220 065 A (R.G. CLARKSON) 5 novembre 1940 voir revendications; exemples -----</p>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem Internationale No

PCT/FR 98/02284

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3182053 A	04-05-1965	AUCUN	
US 2220065 A	05-11-1940	AUCUN	